

Nº Ref.:MT1392195/20

GZR/KDL/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14878/20

Santiago, 16 de junio de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Fabiola Mirtha Ponce Madariaga, Responsable Técnico y D. Rafael Vergara Gutiérrez, Representante Legal de Lundbeck Chile Farmacéutica Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT1392195, de fecha de 3 de junio de 2020, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 3 de junio de 2020, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional que en la parte resolutiva se señalan.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2020060371150556, emitido por Tesorería General de la República con fecha 3 de junio de 2020; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** el folleto de información al profesional para los productos farmacéuticos los que se señalan en anexo adjunto, concedidos a Lundbeck Chile Farmacéutica Ltda.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

Nº Ref.:MT1392195/20
GZR/KDL/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14878/20
Santiago, 16 de junio de 2020

REGISTRO	-	NOMBRE PRODUCTO
F-24479/18	-	REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg
F-24480/18	-	REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,5 mg
F-24481/18	-	REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg
F-24482/18	-	REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg
F-24483/18	-	REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg
F-24484/18	-	REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4 mg

REF: MT1392195/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg (REG. ISP N° F-24479/18)
REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,5 mg (REG. ISP N° F-24480/18)
REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg (REG. ISP N° F-24481/18)
REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg (REG. ISP N° F-24482/18)
REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3 mg (REG. ISP N° F-24483/18)
REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4 mg (REG. ISP N° F-24484/18)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO
REXULTI
Brexpiprazol
0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía de administración: Oral

2. COMPOSICIÓN

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 0,25 mg contiene:
Brexpiprazol 0,25 mg
Los excipientes ~~son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.~~ **De acuerdo con la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 0,5 mg contiene:
Brexpiprazol 0,5 mg
Los excipientes son ~~lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.~~ **De acuerdo con la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 1 mg contiene:
Brexpiprazol 1 mg
Los excipientes son ~~lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.~~ **De acuerdo con la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 2 mg contiene:
Brexpiprazol 2 mg
Los excipientes son ~~lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.~~ **De acuerdo con la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 3 mg contiene:
Brexpiprazol 3 mg
Los excipientes ~~son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido~~

~~de hierro rojo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.~~ **De acuerdo con la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 4 mg contiene:
Brexpiprazol 4 mg
Los excipientes son ~~lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio.~~ **De acuerdo con la última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

Contiene lactosa

Indicaciones terapéuticas

Brexpiprazol está indicado en pacientes adultos para:

- Administrar como tratamiento adyuvante a los antidepresivos, para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM)
- Tratamiento de la esquizofrenia

Código de Clasificación Química, Anatómica y Terapéutica (ATC)

N05AX16

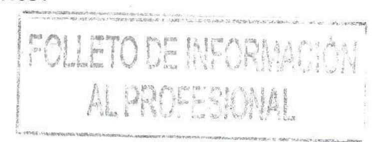
3. DOSIS, SEGÚN LA EDAD, FORMA DE USAR Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración oral una vez al día con o sin alimentos

3.1 Dosificación y Método de Administración

Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial recomendada de brexpiprazol como tratamiento adyuvante es de 0,5 mg o 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis de 1 mg/día y hasta la dosis objetivo de 2 mg/día debe ocurrir a intervalos de hasta 1 semana, en base a la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada del tratamiento.



Esquizofrenia

La dosis inicial recomendada de brexpiprazol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, es de 1 mg una vez al día los días 1 a 4. El rango de dosis objetivo recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Titular a 2 mg una vez al día en el Día 5 hasta el Día 7, a continuación, a 4 mg en el Día 8 en función de la respuesta y la tolerabilidad clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

3.2 Precauciones de la dosificación

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia hepática

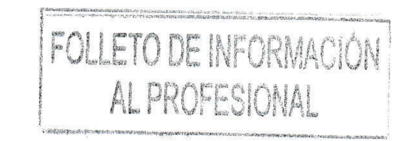
En los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o terminal (depuración de creatinina CLcr <60 mL/minuto), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Tabla 1 Modificaciones en la Dosis en Pacientes Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para su Administración Concomitante con Inhibidores/Inductores del CYP

Factores	Dosis ajustada
Metabolizadores Lentos del CYP2D6	
Metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos	Administrar la mitad de la dosis habitual
Metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos que toman inhibidores potentes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis habitual



Pacientes que Toman Inhibidores del CYP2D6 y/o Inhibidores del CYP3A4	
Inhibidores potentes del CYP2D6*	Administrar la mitad de la dosis habitual
Inhibidores potentes del CYP3A4	
Inhibidores potentes/moderados del CYP2D6 con inhibidores potentes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis habitual
Pacientes que Toman Inductores del CYP3A4	
Inductores potentes del CYP3A4**	Duplicar la dosis habitual durante 1 a 2 semanas

***REXULTI puede ser administrado sin ajuste de dosis en pacientes con TDM cuando se administra con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina).**

**** Si se interrumpe el inductor del CYP3A4 coadministrado, reducir la dosis al nivel original durante 1 a 2 semanas.**

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS

5.1 Advertencias y Precauciones

5.1.1 Advertencias y Precauciones Específicas del Producto

Aumento de la Mortalidad en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada a la Demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el medicamento de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de

mortalidad en los pacientes tratados con el medicamento era aproximadamente 4,5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2,6% en el grupo placebo. Brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Reacciones Adversas Cerebrovasculares

En los estudios controlados con placebo con algunos medicamentos antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), que incluyeron muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo.

Riesgo de Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas y el trastorno depresivo mayor (TDM). La terapia con medicamentos debe ir acompañada de una estrecha supervisión y el tratamiento clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo.

En análisis agrupados de ensayos controlados con placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos, y más de 4,400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos suicidas y los comportamientos en pacientes de 24 años o menos fueron mayores en los pacientes tratados con antidepresivos que en los tratados con placebo.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de los medicamentos antipsicóticos incluido el brexpiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardiaco). Otros signos pueden ser la elevación de los niveles de creatina fosfocinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deben interrumpirse todos los medicamentos antipsicóticos incluido el brexpiprazol. Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial de la terapia de medicamentos debe ser considerada cuidadosamente.

Discinesia Tardía

En pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos puede desarrollarse un síndrome de movimientos involuntarios, potencialmente irreversibles y discinéticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los sujetos de edad avanzada, especialmente las mujeres ancianas, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, cuáles son los pacientes propensos a desarrollar el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con brexpiprazol, se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

Parámetros Metabólicos

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

La hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes tratados con antipsicóticos deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben ser monitoreados regularmente para detectar el empeoramiento del control de la glucosa.

Aumento de Peso y Dislipidemia

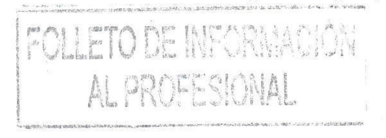
Los medicamentos antipsicóticos se han asociado con cambios en el metabolismo, incluido el aumento de peso y la dislipidemia. Se recomienda el control clínico de peso.

Aumento de peso

Esquizofrenia

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento de potencial y clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 10,5% y 10,2% en los grupos de REXULTI 2 y 4 mg/día, respectivamente, en comparación con 4,1% en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue 1,2 kg para los grupos de REXULTI 2 y 4 mg/día en comparación con 0,2 kg en el grupo de placebo.



En los estudios de esquizofrenia en diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 1,1 kg.

TDM

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento de potencial y clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 4,8 % y 2,2 % en los grupos de REXULTI 2 y 3 mg/día, respectivamente, en comparación con 2,0 % en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios de dosis fija a corto plazo en la última visita fue de 1,6 kg en ambos grupos de REXULTI de 2 y 3 mg/día en comparación con 0,3 kg en el grupo placebo.

En los estudios de depresión de diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita, fue de 2,7 kg.

Lípidos

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol en ayuno, fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI y placebo.

TDM

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con TDM, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI y placebo.

Hipotensión Ortostática y Síncope

Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática pueden incluir mareos, vértigo y taquicardia. Generalmente, estos riesgos son mayores en el inicio del tratamiento y durante el aumento de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o con riesgo elevado de desarrollar complicaciones a causa de hipotensión, incluyen a aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicación antihipertensiva, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o alteraciones de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como los pacientes que no han sido tratados con antipsicóticos. En tales pacientes, considerar el uso de una dosis inicial más baja y la titulación más lenta y monitorear los signos vitales ortostáticos.

Convulsiones

Al igual que con otros medicamentos antipsicóticos, brexpiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de 65 años o más.

Regulación de la Temperatura Corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los antipsicóticos. Se recomienda precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes que presentarán las condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica o pacientes sujetos a una deshidratación.

Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Brexpiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastornos del Control de Impulsos/Conductas Compulsivas

Muy raramente se han reportado informes post-comercialización de trastornos del control de impulsos, incluyendo juegos de azar, en pacientes tratados con brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial de los receptores de dopamina. Los pacientes con historia previa de trastornos del control de impulsos pueden estar en riesgo aumentado y deben ser monitoreados cuidadosamente. Debido a que los pacientes podrían no reconocer estas conductas como anormales, es importante que los médicos pregunten a los pacientes o sus cuidadores en forma específica acerca del desarrollo de nuevos o el aumento de trastornos del control de impulsos u otras conductas compulsivas mientras están siendo tratados con brexpiprazol. Debe hacerse énfasis que los síntomas de control de impulsos pueden estar asociados a trastornos subyacentes. Las conductas compulsivas podrían resultar en daño al paciente y a otras personas, si no son reconocidos.



Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos. Se ha notificado agranulocitosis (incluidos los casos fatales) con otros agentes de esta clase.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y la neutropenia incluyen un recuento bajo de glóbulos blancos o recuento absoluto de neutrófilos preexistente y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos. En pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos o bajo recuento absoluto de neutrófilos o un historial de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos, realice un hemograma completo durante los primeros meses de terapia. En tales pacientes, considere la interrupción de REXULTI ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causantes.

Se debe vigilar a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa. Si se producen síntomas o signos, tales como fiebre o signos de infección, se debe tratar rápidamente. Descontinuar REXULTI en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos <1000 / mm3 y realizar conteo de glóbulos blancos hasta la recuperación.

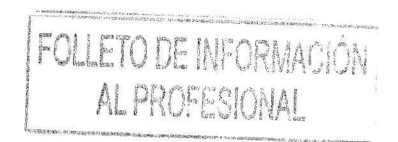
Caídas

Los antipsicóticos, incluido REXULTI, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, completar las evaluaciones de riesgo de caída al iniciar el tratamiento antipsicótico y recurrentemente para pacientes en tratamiento antipsicótico a largo plazo.

5.1.2 Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Al igual que con otros antipsicóticos que tienen el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluidos los vehículos de motor hasta estar seguros de que la terapia con brexpiprazol no los afecta negativamente.

5.2 Poblaciones Especiales



Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥7) generalmente tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática

normal; por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para los pacientes con esquizofrenia. En pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática (clases A, B y C de Child-Pugh), el ABC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), comparada con la de sujetos sanos pareados, se incrementó 24% en la insuficiencia hepática leve, aumentó 60% en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en la insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr <60 mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal; por lo tanto, la dosis máxima recomendada es 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en pacientes con esquizofrenia. En pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min), el ABC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), comparado con los sujetos sanos pareados, se incrementó en 68%, mientras que su C_{max} no se modificó.

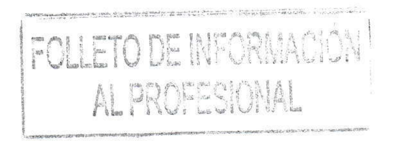
5.2.1 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de brexpiprazol durante el embarazo o la lactancia; por lo tanto, la administración de brexpiprazol en el embarazo, en madres que amamantan, o en mujeres en edad fértil, requiere que se evalúen los beneficios del tratamiento frente a los posibles riesgos para la madre y el niño.

Los recién nacidos expuestos a los medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han reportado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras que en algunos casos los síntomas se han autolimitado, en otros casos los recién nacidos han requerido ingresar a la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada.

Se desconoce el efecto de brexpiprazol sobre el trabajo de parto y el parto mismo en los seres humanos. El parto en las ratas no se vio afectado por brexpiprazol.

Brexpiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si brexpiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe decidir la interrupción de la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el riesgo que conlleva la interrupción del medicamento para la madre.



5.2.2 Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada sistemáticamente.

5.2.3 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de brexpiprazol no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En los estudios a largo plazo no se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad en pacientes mayores de 65 años con TDM (N=132) tratados con 1-3 mg de REXULTI, como tratamiento adyuvante a la terapia antidepresiva continuada durante 26 semanas. En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe administrarse con precaución, usualmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), el perfil de PK de la administración oral una vez al día de Brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días), como terapia complementaria en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años de edad, N = 11) con TDM, fue comparable al de los sujetos adultos con TDM.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo.

5.2.4 Otras Poblaciones Especiales

No se requiere ajuste de la dosis de Brexpiprazol en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente ***[véase 9.2.4 Poblaciones especiales].***

6. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Brexpiprazol es predominantemente metabolizado por la CYP3A4 y CYP2D6. Con base en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, la dosificación debe ajustarse a la mitad de la dosis recomendada en los pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o CYP3A4. En función de las estimaciones de los análisis de PK de la población, se espera que los metabolizadores rápidos (EM) del CYP2D6 que reciben inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 o los metabolizadores lentos (PM) del CYP2D6 que reciben inhibidores potentes del CYP3A4, tengan concentraciones de Brexpiprazol de 4 a 5 veces más altas aproximadamente; posteriormente, la dosis de Brexpiprazol debe ser acompañada con una

Potencial de BREXPIPRAZOL para Afectar a Otros Medicamentos

Con base en los resultados de los estudios *in vitro,* es poco probable que brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Los estudios clínicos muestran que brexpiprazol oral (2 mg/día, 5 días) no tuvo ningún efecto sobre el metabolismo del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6), lovastatina (un sustrato del CYP3A4) o bupropion (un sustrato del CYP2B6). Brexpiprazol no afecta la absorción de los medicamentos que son sustratos del transportador de BCRP (rosuvastatina) y el transportador de PgP (fexofenadina).

6.2 Alimentos

La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre la farmacocinética de brexpiprazol.

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Datos de los ensayos clínicos

DATOS DE ESTUDIOS CLINICOS EN TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos 2% de los pacientes del grupo tratado con 1-3 mg de brexpiprazol + terapia antidepresiva (TAD) y que se observaron con mayor frecuencia que con placebo.

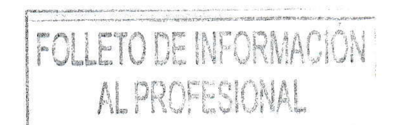


Tabla 2 Reacciones Adversas Reportadas en > 2% de los Pacientes Tratados con Brexpiprazol y que Ocurrieron con Mayor Incidencia que los Pacientes Tratados con Placebo en Estudios Clínicos a Corto Plazo, Controlados con Placebo, en Terapia Adyuvante del TDM

Trastornos oculares	
Frecuentes (> 1% y <10%)	Visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes (> 1% y <10%)	Constipación, boca seca
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes (> 1% y <10%)	Fatiga
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes (> 1% y <10%)	Nasofaringitis
Investigaciones	
Frecuentes (> 1% y <10%)	Aumento del peso
Metabolismo y trastornos de la nutrición	
Frecuentes (> 1% y <10%)	Incremento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes (> 1% y <10%)	Acatisia, mareos, somnolencia, temblor
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes (> 1% y <10%)	Agitación, ansiedad, insomnio, inquietud

1. **Estudios clínicos incluidos (estudios completados a la fecha de corte del 31 de Agosto de 2016): 331-08-211, 331-09-222, 331-10-227, 331-10-228, 331-12-282 y 331-13-214**

